

Hypertension and target organ damage

Citation for published version (APA):

Rodriguez Hernandez, S. A. (2002). *Hypertension and target organ damage*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20021218sr>

Document status and date:

Published: 01/01/2002

DOI:

[10.26481/dis.20021218sr](https://doi.org/10.26481/dis.20021218sr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 8

Summary

Summary

This thesis is dedicated to the problem of target organ damage (TOD) in patients with essential hypertension. High blood pressure is one of the, if not the most important risk factor for cardiovascular complications such as myocardial infarction, cerebrovascular accident, and peripheral vascular disease. The kidney plays a special role in that this organ may be both culprit and victim of the hypertensive process. TOD is generally considered an intermediate endpoint, the presence of which accelerates the risk of overt cardiovascular events. The purpose of the studies described in this thesis was to shed more light on the relationship between blood pressure variability and TOD. The first aspect of this relationship concerns the problem of white coat hypertension (WCH) and is covered in Chapter 2. The question raised in that chapter was whether WCH should be considered as a variant of 'true' hypertension with its TOD or as a rather innocent phenomenon without TOD. The results of our retrospective analysis clearly show that WCH is associated with a larger left ventricular mass than normotensives and that these changes are independent of blood pressure load as measured by 24-hour recordings. Thus, WCH does not appear to be an entirely benign condition, but larger prospective follow-up studies are necessary to determine long-term risk of morbidity and mortality associated with this abnormality.

In chapter 3 certain target organ changes (in heart and kidney) are related to blood pressure variability. Because a lot of data already exist with respect to such changes in untreated patients, the data in chapter 3 focus on treated patients. This was primarily driven by the question whether long-term treatment would be able to reduce TOD. Based on the 24-hour blood pressure profile we divided our patients into three groups of adequately treated, inadequately treated and borderline treated blood pressure. TOD was measured by echocardiography (heart) and serum creatinine, creatinine clearance and micro-albuminuria (kidney). Interestingly, the results of our analysis show different patterns for the heart and the kidney. When related to the severity of hypertension, in this case expressed as the degree of treatment adequacy, left ventricular mass is quite sensitive to the prevailing ambulatory blood pressure level while renal function is not. In other words, patients who are inadequately treated have higher left ventricular mass but similar renal function as those who are adequately treated. Apparently, renal damage is less easy to revert than cardiac damage. The data, however, also show that reduced nocturnal dipping was associated with both a higher cardiac mass and impaired renal function. This means that a higher nocturnal pressure or, stated differently, a smaller day-to-night difference in pressure, causes greater damage in both target organs. As shown in Chapter 4, the latter phenomenon is quite opposite to what occurs in the brain. Indeed, when untreated patients were investigated for the presence of so-called white matter lesions, an abnormality supposedly related to

hypertension and aging, these lesions appeared to occur less often in the presence of a blunted day-night rhythm. We speculated that smaller swings in blood pressure may protect the brain from microvascular damage in this respect. Thus, the results from chapters 2 to 4 illustrate the heterogeneous response of target organs to the hypertensive process. Certainly, it is not justified anymore to assume a simple pressure-damage relationship in hypertension.

Whereas in Chapter 4 attention was paid to a microcirculatory complication, in Chapter 5 a macrocirculatory effect is discussed, namely changes in carotid artery wall. Although we did not consider plaque formation, we looked at the intima-media thickness (IMT) which probably predicts future vascular events. Interestingly, we found a left-to-right difference with higher values occurring at the left side. Because we speculated that this could mean that atherothrombotic cerebrovascular accidents would also occur more frequently in the left hemisphere we explored the database of the Maastricht Stroke Registry which contains the data of all stroke patients who have been admitted to our hospital since 1988. Our analysis, indeed, indicated that atherothrombotic cerebral infarcts are significantly more often localized in the left hemisphere whereas lacunar infarcts show a symmetrical distribution. This underscores, once again, the impact of different pathological and pathophysiological processes: even distribution of microvascular complications (white matter lesions) but asymmetric distribution of macrocirculatory complications.

In Chapter 6 the side preference of carotid artery wall abnormalities is taken a step further by relating these to certain genetic polymorphisms. While we had expected the changes in IMT to be related to the Apo E gene (which has been linked to atherosclerosis), we did not find evidence for such a relationship. On the contrary, the ACE gene did have an effect. The presence of one or two D-alleles of this gene significantly increased the IMT and the left-to-right difference in IMT. The ACE gene has also been implicated in the pathogenesis of atherosclerosis and our data lend further support to that hypothesis.

Finally, in Chapter 7 the results of the various studies are discussed in the light of data from the literature. We propose to make a clear distinction between microcirculatory and macrocirculatory complications and to consider the possibility that the various components of the 24-hour blood pressure profile may have a different impact on the various target organs of the hypertensive process.

Chapter 9

Samenvatting

Samenvatting

Dit proefschrift is gewijd aan het probleem van eindorgaanschade bij patiënten met essentiële hypertensie. Hoge bloeddruk is een van de, zo niet de, belangrijkste risicofactor voor cardiovasculaire complicaties zoals myocard infarct, cerebrovasculaire accidenten en perifeer vaatlijden. De nieren spelen een belangrijke rol bij het ontstaan en bij de gevolgen van hypertensie. Eindorgaanschade wordt algemeen beschouwd als een tussenstadium. Het is enerzijds een uiting van onvoldoende gereguleerde hypertensie, anderzijds bepaalt het de verdere cardiovasculaire prognose. Het doel van de studies in dit proefschrift is om meer helderheid te verkrijgen over de relatie tussen bloeddrukvariabiliteit en eindorgaanschade. Het eerste aspect van bloeddrukvariabiliteit heeft betrekking op het probleem van "witte jas hypertensie". Dit wordt beschreven in hoofdstuk 2. De vraag die we probeerden te beantwoorden in dit hoofdstuk was of witte jas hypertensie als een variant van "echte" hypertensie met eventueel eindorgaanschade moet worden beschouwd of dat dit toch gezien moet worden als een onschuldig fenomeen zonder eindorgaanschade. De resultaten van onze retrospectieve analyses tonen duidelijk, dat witte jas hypertensie is geassocieerd met een toegenomen linker ventrikelmassa en dat deze verandering onafhankelijk is van de mate van bloeddrukbelasting gemeten met behulp van een 24-uurs ambulante bloeddrukmeter. Kortom witte jas hypertensie lijkt niet een volledig onschuldig fenomeen te zijn. Grotere prospectieve studies zijn evenwel nodig om de lange termijn risico's ten aanzien van morbiditeit en mortaliteit vast te leggen.

In hoofdstuk 3 is de orgaanschade in hart en nieren gerelateerd aan de variabiliteit van de bloeddruk. Omdat er in dit opzicht genoeg gegevens bestaan bij onbehandelde hypertensieven, hebben wij in deze studie behandelde hypertensieven onderzocht. De vraagstelling hierbij was of lange termijn behandeling met bloeddrukverlagende medicamenten in staat zouden zijn om eindorgaanschade te doen verminderen. Op basis van 24-uurs bloeddrukregistraties werden de patiënten in drie groepen onderverdeeld: adequaat behandeld, inadequaat behandeld en borderline behandeld. Eindorgaanschade werd gemeten met behulp van echografie van het hart en de bepaling van het serum-kreatinine, de berekening van de kreatinineklaring en het bepalen van microalbuminurie. Uit de analyses kwam naar voren dat het effect van bloeddrukverlaging verschillend was voor het hart en de nieren. De ernst van hypertensie, in dit geval uitgedrukt in de mate waarin de bloeddruk onder een bepaalde streefwaarde kwam, was sterk bepalend voor de ernst van linker ventrikel hypertrofie terwijl dat voor de nierfunctie uitgedrukt in kreatinineklaring geen gevolgen had. Met andere woorden, patiënten die adequaat behandeld zijn hebben een lagere linker ventrikel massa, maar een even verslechterde nierfuncties als de adequaat behandelde. Schijnbaar is nierschade minder makkelijk terug te draaien dan hartschade. Niet

tegenstaande dit gegeven vonden we wel een omgekeerde verband tussen de mate van nachtelijke bloeddrukdaling en schade, zowel voor linker ventrikel hypertrofie als voor nierfunctie. Dit betekent dat hogere nachtelijke drukken, of anders verwoord, kleinere dag-nacht verschillen in bloeddruk, grotere schade aan beide doelorganen aanrichten. Zoals beschreven in hoofdstuk 4, is het bovenbeschreven fenomeen geheel omgekeerd voor de schade van hoge bloeddruk in de hersenen. Sterker nog, onbehandelde patiënten met hypertensie hebben minder witte stof schade, een afwijking die werd gemeten met MRI, dan bij een afwezige nachtelijke bloeddruk daling. Op grond hiervan veronderstellen wij dat kleinere veranderingen in bloeddruk tussen dag en nacht beschermend zouden kunnen werken voor de hersenen. De resultaten van hoofdstuk 3 en 4 illustreren de heterogene respons van eindorganen op het hypertensieve proces. Hier volgt ongetwijfeld uit dat het niet meer vanzelfsprekend is te veronderstellen dat er een simpele druk-schade relatie bestaat bij hypertensie.

Terwijl in hoofdstuk 3 en 4 aandacht is besteed aan de microcirculatoire complicaties van hoge bloeddruk, worden in hoofdstuk 5 de macrocirculatoire gevolgen nader belicht, in het bijzonder de dikte van de binnenbekleding van de vaatwand van de halsslagader (het zogenaamde intima-media complex). De dikte van het intima media complex, gemeten met echografie, hangt samen met toekomstige vasculaire complicaties: hoe dikker dit complex, hoe meer kans op gegeneraliseerde atherosclerotische vaatschade. Interessant was onze bevinding van een links-rechts verschil: de linker halsslagader was meestal dikker dan de rechter. Om te onderzoeken of deze toegenomen vaatschade samenhangt met atherotrombotische herseninfarcten aan de linkerkant, hebben wij gebruikt gemaakt van de Maastricht Stroke Registry. Dit is een bestand dat gegevens bevat van alle patiënten die sinds 1988 onderzocht zijn in ons ziekenhuis wegens een herseninfarct. Onze analyses toonden inderdaad aan dat atherotrombotische infarcten vaker voorkomen in de linker hemisfeer, terwijl lacunaire infarcten een gelijke verdeling tussen links en rechts tonen. Dit benadrukt nogmaals het belang van verschillende pathologische en pathofysiologische processen die het gevolg zijn van hoge bloeddruk: gelijke verdeling van microvasculaire complicaties (witte stof laesies), maar een ongelijke verdeling van macrocirculatoire complicaties.

In hoofdstuk 6 zijn de veranderingen in het intima-media complex verder geanalyseerd door deze te relateren aan genetische polymorfismen. Terwijl wij gedacht hadden een relatie te vinden tussen intima-media dikte en het Apo E gen (een gen dat is gerelateerd aan atherosclerose), vonden wij een associatie met het ACE insertie/deletie polymorfisme. Bij aanwezigheid van een of twee D-allelen van het ACE-gen vonden wij een significante toename van de intima-media dikte en met name aan de linker kant. Deze bevindingen ondersteunen de reeds eerder geformuleerde hypothese dat er een relatie bestaat tussen het ACE-gen en de ontwikkeling van atherosclerose.

Tot slot hebben wij in hoofdstuk 7 de resultaten van de verschillende onderzoeken uit dit proefschrift becommentarieerd tegen het licht van gegevens uit de literatuur. Wij suggereren dat het belangrijk is een duidelijk onderscheid te maken tussen microcirculatoire en macrocirculatoire complicaties van hoge

bloeddruk en om de mogelijkheid in acht te nemen dat de verschillende componenten van de 24-uurs bloeddrukregistratie verschillende aangrijpingspunten kunnen hebben op de verschillende doelorganen die betrokken zijn in het hypertensieve proces.